

EFICACITATEA UTILIZĂRII LEFLUNOMIDEI ÎN TRATAMENTUL DE FOND AL SPONDILOARTRITEI ANCHILOZANTE LA FEMEI

Sârbu Oxana, cercetător științific stagiar¹, asistent universitar²,

¹Laboratorul de Reumatologie, IMSP SCR,

²Disciplina Medicina internă-semiologie, Clinica Medicală nr. 8,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

oxana.sarbu@mail.ru, tel. mob. +373 79872627

Rezumat

Spondiloartrita anchilozantă (SA) este o afecțiune cronică inflamatorie de etiologie necunoscută. Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) se înscriu între grupurile de medicamente mai frecvent utilizate în tratamentul spondiloartritei anchilozante demonstrând un efect foarte bun la pacienți. Pentru pacienții refractari sau intoleranți la AINS sunt folosite cu succes droguri antireumatice modificatoare de boală (DMARDs). Leflunomida este pe larg utilizată în tratamentul maladiilor reumatice, inclusiv și, a spondiloartritei anchilozante, fiind unul din cele mai utilizate DMARD în tratamentul SA, eficacitatea rămânând totuși neclară. Scopul studiului nostru a fost evaluarea eficacității sulfasalazinei și AINS în tratamentul SA la femei.

Summary. Efficiency of Leflunomide during basic treatment in ankylosing spondylitis

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease of unknown cause. Non-steroidal inflammatory drugs (NSAIDs) have been the main treatment for AS and they have been shown to dramatically relieve the symptoms in some patients. For patients refractory or intolerant to NSAIDs, the disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Leflunomide has been used in the treatment of rheumatic diseases including AS for long time. It is one of the best studied DMARD used in AS, but its efficacy remains unclear. The aim of our study was to evaluate the efficacy of leflunomide and NSAIDs for the treatment in women with AS.

Резюме. Эффективность использования Лефлуномида в базисном лечении анкилозирующего спондилоартрита

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) – одно из хронических воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата неясной этиологии. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) чаще всего используются для лечения больных с АС с хорошим терапевтическим эффектом. Пациентам рефрактерным к НПВП или с побочными действиями назначают базисную терапию (DMARD). В эту группу входит Лефлуномид, который назначается и при АС, но ещё не с совсем ясной эффективностью. Цель нашего исследования была сравнительная характеристика эффективности лечения женщин с АС Лефлуномидом и НПВП.

Actualitatea temei

Spondiloartrita anchilozantă este o afecțiune cronică inflamatorie cu afectarea atât a scheletului axial, cât și a articulațiilor periferice, cu etiologia necunoscută [1].

Tratamentul spondiloartritei anchilozante rămâne în majoritatea cazurilor o problemă importantă. Scopul de bază al tratamentului spondiloartritei anchilozante este nu doar de a scădea intensitatea simptomelor, dar și de a stopa progresia bolii. Algoritmul de tratament este diferit în dependență de activitatea bolii, evoluție și insuficiența funcției articulare. Printre factorii care ar avea un efect nefavorabil asupra evoluției bolii sunt vârsta, varianta clinică de debut al spondiloartritei anchilozante, rapiditatea dezvoltării modificărilor clinice și radiologice ale coloanei vertebrale și insuficiența funcției articulare în primii 10 ani de boală, prezența antigenului HLA-B27, eficacitatea și tolerabilitatea tratamentului [2, 9].

În cadrul spondiloartritei anchilozante este greu

de început tratamentul precoce din cauza diagnosticului întârziat la bărbați aproximativ 8,4 ani, iar la femei 9,8 ani de la debutul bolii. Acesta fiind legat de o serie de factori subiectivi și obiectivi [4].

Criteriile modificate New-York, folosite până în prezent pentru diagnosticul spondiloartritei anchilozante, nu permit un diagnostic precoce, deoarece criteriul obligatoriu de prezență a sacroileitei radiologice poate lipsi mult timp. Pentru diagnosticul precoce este necesară cunoașterea particularităților simptomelor clinice ale afectării coloanei vertebrale și articulațiilor periferice, abilitatea analizei schimbărilor în articulațiile sacroileace, precum și efectuarea rezonanței magnetice nucleare ale articulațiilor sacroileace, ceea ce ar putea permite stabilirea unui diagnostic precoce și inițierea tratamentului pentru reducerea activității bolii și stoparea progresiei modificărilor radiologice și funcționale [11].

În general, terapia SA constă din asocierea terapiei medicamentoase (antiinflamatoarele non-steroidiene

(AINS), droguri antireumatice modificatoare de boală (DMARDs), asociate cu tratamente igienodietetice, fiziokineto-balneoterapice, unele produse terapeutice alternative, cu rezultate discutabile (antimalarice de sinteză, săruri de aur, d-penicilamină, azathioprină, ciclofosfamidă, salazopirină, mesalazină ș.a.) și terapia ortopedochirurgicală [5, 9].

Corticosteroizii, deși nu au dovedit o eficiență deosebită în terapia SA, pot fi recomandați în administrare locală sau sistemică, pentru pacienții cu rezultate nesatisfăcătoare, urmare a utilizării celorlalte categorii de medicamente [6, 7].

Bifosfanații pot fi utili în terapia SA, prin intervenția lor eficientă în a reduce procesul inflamator din țesutul osos [10].

Terapia biologică a dovedit o eficiență deosebită în direcția ameliorării entezopatiei, a durerii spinale și a redorii matinale [3].

Fiziokinetobalneoterapia presupune un program complex de terapie în SA, care include factori fizici naturali și electrici de mișcare coordonată și supravegheată, pe termen lung, complementară farmacoterapiei [7, 11].

Terapia ortopedo-chirurgicală poate interveni, cu o anumită eficiență, pentru a trata și corecta deformitățile, subluxațiile, fracturile, dislocările, stenozele înregistrate la diferite segmente ale coloanei vertebrale. De asemenea, se vor putea realiza intervenții la nivelul articulației coxofemorale, deseori anchilozată [4, 9].

AINS se înscriu între grupurile de medicamente mai frecvent utilizate în tratamentul spondiloartritei anchilozante demonstrând un efect foarte bun la pacienți (Dougados, 1995) [3]. Preocupările pentru a reduce riscurile, uneori severe, la nivel gastrointestinal, au condus la obținerea unor noi produse, care, deși fără a avea efecte antiinflamatorii superioare, pot reduce mult riscul reacțiilor adverse la nivel gastrointestinal. Este vorba de grupul Coxibi – Cox-2 (inhibitori selectivi de ciclooxigenază-2), reprezentați, între alții, de rofecoxib și celecoxib [5, 10].

Pentru pacienții refractari sau intoleranți la AINS sunt folosite cu succes droguri antireumatice modificatoare de boală (DMARDs). Sulfasalazina este pe larg utilizată în tratamentul artritei reumatoide și spondiloartritei anchilozante, fiind cel mai utilizat DMARD în tratamentul SA, eficacitatea rămânând totuși neclară [9].

S-a efectuat o metaanaliză a cinci trialuri randomizate care au inclus 272 pacienți concluzionând că sulfasalazina scade semnificativ durerea și redoarea matinală comparativ cu placebo (Dougados 1995; Clegg, 1996; Clegg, 1999) [1,2,3]. Pe de altă parte la administrarea sulfasalazinei au fost constatate o serie

largă de reacții adverse ca greață, vomă, anorexie, dereglări gastrointestinale, reacții cutanate (Moreland, 2001) [8].

Scopul studiului nostru a fost evaluarea eficacității sulfasalazinei și AINS în tratamentul SA la femei.

Material și metode de cercetare

Am efectuat o analiză a unui lot de 50 paciente cu diagnosticul stabilit de spondiloartrită anchilozantă, conform criteriilor New-York, vârsta între 18-60 ani, durata medie a bolii $7,2 \pm 0,3$ ani.

Lotul a fost despărțit în două subgrupe a câte 25 paciente comparabile după vârstă, durata bolii, activitatea bolii.

Primul grup de paciente au administrat leflunomidă 20 mg/zi timp de șase luni împreună cu AINS (indometacina 25 mg de 3 ori pe zi după mâncare) și fizioproceduri, iar al doilea grup – AINS (indometacina 25 mg de 3 ori pe zi după mâncare) periodic în cursuri, fizioproceduri.

Răspunsul clinic și funcțional a fost evaluat cu ajutorul scorurilor:

- Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI).
- Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI).

Evoluția paraclinică cu markerii inflamației:

- viteza de sedimentare a hematiilor (VSH - mm/h),
- fibrinogenul (FBR - mg/l),
- proteinei C reactive (PCR – u/l).

Rezultate

Conform rezultatelor noastre 20 de pacienți (80%) din grupul care a administrat Leflunomidă împreună cu AINS și fizioproceduri se aflau în remisiune după tratament, cu BASDAI < 4, cu un indice BASFI inițial 5,63 vs BASFI final 3,72.

Valoarea medie a VSH a scăzut de la 42 mm/h la inițiere la 8 mm/h.

Valoarea medie a FBR a scăzut de la 5,74 mg/l la inițiere la 2,13 mg/l.

Valoarea medie a PCR s-a diminuat de la 52,29 u/l la inițiere la 7,62 u/l.

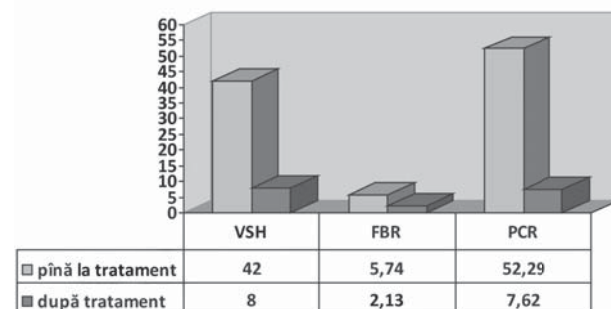


Fig. 1. I-ul grup de femei care au administrat Leflunomidă împreună cu AINS.

Concomitent trebuie de menționat că în grupul pacienților care au administrat Leflunomidă s-au constatat mai multe reacții adverse, greață, anorexie ușoară, apariția unor pustule tegumentare, care însă au dispărut după scăderea dozei. La două paciente a fost întrerupt tratamentul din cauza apariției unor reacții severe, manifestate prin: dureri abdominale ușoare, greață și vomă.

Pacienții din grupul tratați doar cu AINS și fizio-proceduri au rămas activi de-a lungul celor șase luni de urmărire (*BASDAI* inițial 4,47 și *BASDAI* final 4,37), dar fără o ameliorare semnificativă a statusului funcțional (*BASFI* inițial 5,24 vs *BASFI* final 4,72).

Valoarea medie a VSH a scăzut de la 49 mm/h la inițiere la 17 mm/h la final.

Valoarea medie a FBR a scăzut de la 5,11 mg/l la inițiere la 3,76 mg/l.

Valoarea medie a PCR s-a diminuat de la 48,12 mg/l la inițiere la 9,31 mg/l la final.

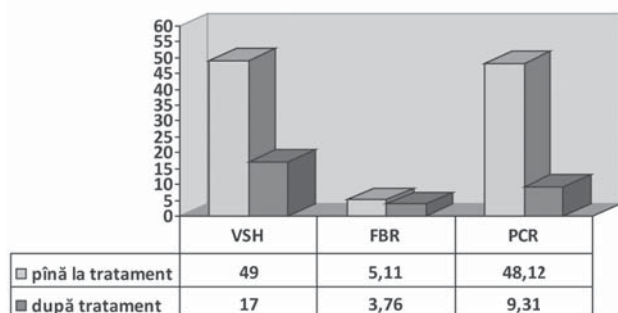


Fig. 2. Al II-ea grup de femei care au administrat doar AINS

Concluzii

În concluzie, tratamentul continuu cu AINS și fizio-proceduri nu controlează bine activitatea bolii, reflectată prin menținerea scorurilor *BASDAI* la valori înalte și nu contribuie la ameliorarea evidentă a statusului funcțional al pacienților cu SA, influențând într-o măsură mai mică indicii inflamației.

Leflunomida administrată concomitent cu AINS și fizio-proceduri bolnavilor cu SA produce: îmbunătățirea scorurilor de activitate și funcționalitate într-o măsură mai mare, scăderea *BASDAI*, paralel are loc reducerea mai semnificativă a indicilor inflamației comparativ cu AINS combinate cu fizio-proceduri.

Chiar dacă tratamentul combinat cu Leflunomidă a demonstrat rezultate mai bune comparativ cu tratamentul cu AINS și fizio-proceduri, reacțiile adverse, care pot apărea în timpul tratamentului duc la scăderea dozei preparatului, necomplianță din partea pacientului sau chiar renunțarea la tratament.

Bibliografie

1. Clegg D.O., Reda D.J., Weisman M.H., Blackburn W.D., Cush J.J., Cannon G.W., et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis: a Department of Veterans Affairs Cooperative Group. *Arthritis & Rheumatism* 1996; p.2004–12.
2. Clegg D.O., Reda D.J., Adbellaitf M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies: a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis & Rheumatism* 1999; p.2325–9.
3. Dougados M., van der Linder S., Leirisalo-Repo M., Huitfeldt B., Juhlin R., Zeidler H. et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthritis. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism* 2002; p.618–27.
4. Garcia J. Seronegative spondyloarthropathies: radiologic features // *Schweiz. Med. Wschr.* - 1990. - V.120. - №18. - P.649-658.
5. Goodman C.E., Lange R.K., Waxman J. et al. Ankylosing spondylitis in women // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* - 1980. - V.61. - P.161-170.
6. Granfors K. Environmental factors / In: From genetic predisposition and spondylarthritis // *Rev. Esp. Rheum.* - 1993. - V.20. - Suppl.1. - XVIII EULAR Congress rheum. - P.280-281.
7. Jimenez-Balderas F., Mintz G. Ankylosing spondylitis, Clinical course in women and men // *J. Rheumatology.* - 1993. - №20. - P.2069-2072.
8. Moreland L.W., Russell A.S., Paulus H.E. Management of rheumatoid arthritis: the historical context. *Journal of Rheumatology* 2001; p.1430–52.
9. Scott D.J.I., Ring E.F., Bacon P.A. Problems in the assessment of disease activity in ankylosing spondylitis // *Rheum. Rehabil.* - 1981. - V.20. - P.74-80.
10. Șușuțeanu Șt., Suta M., Actualități în spondilita anchilozantă și în artritele reactive „Editura Commandor, București, 2000.
11. Will R., Callin A., Kirwar J. Increasing age at presentation for patients with AS // *Ann. Rheum. Dis.* - 1992. - V.51. - №3. - P.340-342.